

VASCULITE ISOLADA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL E ACOMETIMENTO DO VIII NERVO CRANIANO

MANIFESTAÇÕES RARAS DA SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

VALENTINA VAN BOEKEL* — SAMIRA ASSUF* — JOSÉ MAURICIO GODOY**
LUIZ A. LAMY*** — SONIA B. SARAIVA****

RESUMO — O objetivo de nosso estudo é enfatizar a exuberante anarquia dos mecanismos imunológicos na síndrome de imunodeficiência adquirida. Tal anarquia propicia a eclosão de manifestações clínicas atípicas e, por vezes, bizarras, de difícil diagnóstico. No estudo em questão, chamamos a atenção para duas raras manifestações da doença: vasculite isolada do sistema nervoso central (SNC) e acometimento do VIII nervo craniano, que exigem amplo diagnóstico diferencial, o que significa dizer intervenção de especialistas de diversas áreas. Após revisão da literatura, identificamos apenas dois casos de vasculite isolada do SNC induzida pelo vírus da imunodeficiência humana e um caso de surdez neurossensorial comprovadamente ocasionada pelo retrovírus mencionado. Em passado longínquo, os médicos de boa formação clínica diziam ser necessário raciocinar «sifiliticamente» e hoje, diante de doença tão complexa e multissistêmica, nos parece necessário raciocinar «aideticamente».

PALAVRAS CHAVE: SIDA, vasculite do sistema nervoso central, acometimento VIII nervo craniano.

Primary central nervous system vasculitis and eight cranial nerve dysfunction: an uncommon manifestation of AIDS.

SUMMARY — The authors report the case of an AIDS patient with rare neurologic manifestations: primary vasculitis of the central nervous system and VIII cranial nerve dysfunction. The authors make a review on the subject, and call special attention for the differential diagnosis. In fact, the patient, a 36 years old woman, with promiscuous life, presented with dizziness, gait ataxia, nausea, headache and hipoacusia. Seven days after the admission, she noted blurred vision in both eyes and soon she became blind. The physical examination showed bilateral optic neuritis and vestibulocochlear dysfunction, stiff neck and fever. No abnormalities were detected on CT scan. CSF showed 40 mononuclear cells/mm³, 79 mg/dl of proteins and normal glucose content. Microbiological research was negative. Serum anti-HIV test was positive. The hypothesis of primary CNS vasculitis was made, and pulse methylprednisolone therapy was introduced with good recovery of neurological syndrome except for persistent amaurosis.

KEY WORDS: AIDS, CNS vasculitis, VIII cranial nerve dysfunction.

Embora as manifestações mais dramáticas da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) estejam vinculadas ao profundo estado de imunodepressão, ocasionando infecções oportunistas e(ou) neoplasias, é claro no momento que a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) resulta em uma série de eventos imuno-

* Médica, Clínica de Medicina Interna, Hospital de Ipanema; ** Professor Adjunto de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ); *** Médico Chefe, Clínica de Medicina Interna, Hospital de Ipanema; **** Médica Residente, Clínica de Medicina Interna, Hospital de Ipanema.

lógicos altamente complexos, que não só determinam resposta imune deficiente, mas profundamente caótica. Essa desordem imunológica pode culminar em diversos fenômenos autoimunes, incluindo síndromes de Sjögren e Reiter, polimiosite, artrites, vasculites, síndrome lupus símile, além de alterações laboratoriais tais como: fatores antinucleares, anticorpos antiplaquetários e anticorpos antieritrocíticos, entre outros^{2,15}.

Até o ano de 1989 foram descritos 14 casos de vasculite necrotizante associada à infecção pelo HIV^{1,2,14,15,19}. Esta afirmação não deve ser motivo de surpresa, já que a associação entre doenças virais e vasculite necrotizante constitui fenômeno bem descrito tanto em seres humanos como em animais¹. Somente foram descritos, até o mesmo ano, dois casos de angeíte restrita ao sistema nervoso central (SNC)^{2,14,19}. Em um dos casos, Scaravilli et al.¹⁴ descrevem a evolução de paciente do sexo masculino infectado pelo HIV, cujos sintomas e sinais neurológicos foram atribuídos a acidente vascular encefálico (AVE); o exame patológico do cérebro revelou, além de múltiplos focos de necrose isquêmica, meningite basal crônica e vasculite; nenhum microorganismo foi isolado. O segundo caso é particularmente interessante, descrito por Yanker et al.¹⁹. Na publicação em questão, os autores diagnosticam angeíte granulomatosa cerebral em paciente homossexual, no qual pesquisas de anticorpos anti-HIV (por diferentes métodos) foram repetidamente negativas, tendo sido isolado o vírus no líquido céfalo-raquidiano (LCR) e no SNC mediante cultura; todas as possíveis infecções de natureza oportunista foram excluídas. Engstrom et al.⁴ concluíram, após análise de 25 pacientes infectados pelo HIV, em diversos estágios evolutivos da síndrome, que a população infectada pelo vírus em destaque, sobretudo quando a faixa etária é inferior a 45 anos, é particularmente propensa a infarto cerebral e(ou) déficit neurológico transitório. Tais complicações podem constituir as primeiras manifestações da doença e, com frequência, associam-se a infecções tratáveis do SNC. Entretanto, por diversas vezes, a etiologia tanto do infarto cerebral quanto do déficit neurológico transitório permanecem sem definição. Mecanismos vasculares potenciais na gênese do infarto cerebral e do déficit neurológico transitório em enfermos com SIDA incluem: (a) deposição de complexos antígeno-anticorpo na parede vascular com conseqüente infarto; (b) efeito tóxico direto do antígeno retroviral ou de outro agente infeccioso em nível do endotélio vascular⁴. Conclui-se, portanto, que a infecção pelo HIV deve ser considerada como etiologia potencial em uma variedade de síndromes caracterizadas por vasculite, bem como no diagnóstico diferencial dos AVE, em particular em pessoas jovens^{1,4}.

A surdez neurosensorial em SIDA é atribuída a múltiplas causas. O estado de imunodeficiência predispõe, em tais pacientes, uma série de mecanismos meningo-gênicos capazes de ocasionar esse tipo de surdez, dentre eles: meningite criptocócica, tuberculosa, viral, bacteriana; infecção pelo citomegalovírus (CMV) e vírus da hepatite B; toxoplasmose do SNC^{12,16}. Morris & Prasad¹² enfatizaram tanto o neurotropismo como o linfotropismo do HIV. Sendo assim, teoricamente, o vírus citado poderia acometer o VIII nervo craniano, ocasionando surdez neurosensorial. Todavia o HIV, até o presente momento, nunca foi isolado do referido nervo ou de células do gânglio espiral. As neuropatias cranianas associadas a meningite asséptica e neoplásica têm sido descritas em enfermos infectados pelo HIV. Contudo, o envolvimento do VIII nervo nesses casos é raro¹⁶, sendo registrado até 1989 um único caso na literatura¹⁰.

Morris & Prasad¹² e Smith & Canalis¹⁶ propõem que os severos defeitos da imunidade celular induzidos pelo HIV, possam reativar sífilis latente ou acelerar suas manifestações sistêmicas. Otossifilis, em geral, enquadra-se no estágio terciário da infecção pelo *Treponema pallidum*. O diagnóstico pode ser confirmado mediante testes sorológicos tais como VDRL e RPR, considerados indiretos, já que a positividade deles poderá ou não ser confirmada nos casos de infecção latente. Já os testes denominados diretos, como o FTA-Abs permanecem positivos por toda a vida. O exame do LCR é em geral inespecífico. A otossifilis pode ocorrer em todos os estágios da infecção pelo HIV e deve ser considerada em pessoas com manifestações otológicas e infectadas pelo HIV¹². Timon & Walsh¹⁸ tiveram a oportunidade de estudar dois pacientes infectados pelo HIV, com surdez neurosensorial: em nenhum dos dois casos observados existiam evidências clínicas ou laboratoriais de infecção oportunista e(ou) neoplasias envolvendo o SNC. Kohan et al.⁸ acreditam que a surdez neurosensorial se relacione, com frequência, ao uso de drogas ototóxicas e infecções neurológicas. Muitas drogas utilizadas no tratamento de infecções oportunistas, em indivíduos com SIDA, são ototóxicas. Além dos aminoglicosídeos, são ainda citados medicamentos como: acyclovir, ocasionando vertigem; sulfametoxazol-trimetoprim, determinando vertigem e tinitus; e zidovudine, podendo acarretar vertigem e surdez. As verdadeiras manifestações otológicas na SIDA são representadas por: otite média crônica sem

colesteatoma (pólipos aurais infectados por *Pneumocystis carinii*), surdez neurosensorial, aceleração de otossifilis a partir do estágio latente e sarcoma de Kaposi do pavilhão auditivo externo ou da nasofaringe^{5,8,12,16,18}. Stern et al.¹⁷ enfatizam ainda, como importante causa de perda da audição na população infectada pelo HIV, presença de volumosas massas nasofaríngeas, cuja histopatologia foi compatível a proliferação linfóide benigna.

No presente estudo é apresentado o caso de paciente com SIDA e surdez neurosensorial associada a vasculite isolada do SNC.

OBSERVAÇÃO

MFS, paciente com 36 anos de idade, do sexo feminino, natural do Paraná, dançarina de casas noturnas, solteira, registro no Hospital de Ipanema nº 206047. A história teve início em meados de julho-1990, traduzida por instalação de vertigem rotatória e grave sensação de desequilíbrio acompanhadas de náuseas e vômitos precipitados, sobretudo, por mudança de decúbito e movimentação da cabeça. Tais sintomas eram exuberantes a ponto de justificar o confinamento da enferma ao leito. Havia, também, registro de cefaléia difusa, de caráter intermitente, de severa intensidade. Redução da acuidade auditiva foi observada pela paciente desde o início de sua doença. Negava tinnitus. Sete dias antes da data de internação na clínica de Medicina Interna do Hospital de Ipanema (14-08-90), referiu redução intermitente, bilateral, da acuidade visual, de duração fugaz. Três dias após a internação evoluiu para amaurose bilateral. Inexistiam febre prévia à internação, artralgia, artrite, dor ocular, queixas respiratórias ou gastro-intestinais. O apetite era mantido, embora relatasse perda ponderal estimada em 3,5 Kg no período de três semanas. Alegava ser prostituta, por conseguinte mantinha relações sexuais com múltiplos parceiros. Negava uso de drogas por via parenteral, porém admitia o uso esporádico de cocaína por via intranasal. Negava passado de cirurgias ou transfusões sanguíneas. A história patológica pregressa era inexpressiva, inclusive com relação a doenças venéreas. Tabagista desde a adolescência, fazendo uso de 20 cigarros por dia. Etilista diária. Histórias familiar e fisiológica sem dados dignos de nota.

O exame clínico de admissão revelava de positivo: emagrecimento discreto; hipertermia (38,5°C); leve taquicardia sinusal (112 bpm); lesões vesículo-pápulo-crostosas peri-orais e em junção muco-cutânea labial compatíveis a **Herpes simplex**; placas brancacentas em mucosa oral e língua que, quando destacadas, ocasionavam superfície levemente sangrante além de queilite angular bilateral, compatíveis a candidíase; micropoliadenopatia generalizada; rino e otoscopia normais; leve confusão mental; campos visuais e acuidade visual compatíveis a amaurose; neurite óptica bilateral; nistagmo horizontal durante a mirada lateral e, vertical durante a mirada para cima; midríase paralítica bilateral; hipoacusia bilateral; rigidez de nuca. Houve registro de hipertermia diária que chegava até 39°C, o que foi observado até o 18º dia de internação. Vinha em uso de cetoconazole 200mg por dia e acyclovir 1000mg por dia. Com o uso dos referidos medicamentos houve desaparecimento da candidíase oral e das lesões herpéticas por volta do 7º dia de internação. A endoscopia digestiva, realizada no 3º de internação, falhou em revelar lesões ocasionadas por **Candida albicans**, CMV ou outros vírus do grupo Herpes. Náuseas, vômitos e vertigem rotatória manifestaram-se diariamente até o dia 01-09-90, sendo necessário suporte nutricional parenteral.

Os exames complementares revelaram os seguintes resultados: hemograma normal, exceto por discreta linfocitopenia; VHS=81mm/h (1ª hora), método Westergreen; bioquímica, provas funcionais hepáticas e EAS normais; parasitológico de fezes acusou presença de **Giardia lamblia**, devidamente tratada; urinocultura e 6 hemoculturas negativas; provas de atividade reumática (fator reumatóide, fator antinuclear, C3, C4 e CH50) negativas; hiper-gamaglobulinemia policlonal sérica; radiografia do tórax normal, bem como ultrassonografia pélvica e abdominal; ecocardiograma bidimensional normal; tomografia computadorizada contrastada cerebral (TCC), realizada em duas ocasiões (intervalo de 140 dias), normal. A análise do LCR revelou: citologia, 40 células/mm³ (56% linfócitos, 29% monócitos, 5% macrófagos, 6% plasmócitos, 4% neutrófilos); proteínas 79mg%; glicose 48mg%; cloretos 697mg%; anti-HIV negativo, bem como pesquisa para **Toxoplasma gondii**, CM, herpesvírus, tórula, sífilis (VDRL), BAAR e bacterioscopia direta; culturas negativas. Dentre os exames laboratoriais, merecem ainda destaque (soro); antígenos e anticorpos para hepatites A, B e C negativos; anticorpos séricos para CMV negativos; anticorpos para herpes vírus (IgM negativo, IgG inferior a 1:16); anticorpo para **Toxoplasma gondii** (IgG 1:8, IgM negativo); VDRL e FTA-Abs negativos; anti-HIV (ELISA e Western Blot) positivos. Não foram realizadas audiometria, angiografia cerebral, biópsia cerebral ou de leptomeninge.

Diante das evidências clínicas e laboratoriais, fizemos a hipótese diagnóstica de vasculite do SNC induzida pelo HIV, visto que esta se justificava pela presença de síndrome meníngea associada à disfunção do II par craniano concomitantes à negatividade dos estudos microbiológicos no LCR. A síndrome vestibulo-coclear poderia ser explicada por acometimento direto do VIII par craniano pelo HIV. Sendo assim, instituímos pulsoterapia de corticosteróide (01-09-90) em três ciclos de metilprednisolona (30 mg/Kg/dia) com intervalo de 7 dias. Ao cabo de segundo ciclo melhora significativa foi observada, culminando com regressão expressiva do distúrbio neurológico no terceiro ciclo, exceto pela persistência de amaurose bilateral e discreta hipoacusia à direita.

COMENTARIOS

Na situação em apreço, como tivemos oportunidade de demonstrar, todas as infecções oportunistas ou neoplasias que, por ventura, pudessem justificar as manifestações clínicas da enferma, foram afastadas mediante a série de exames complementares explicitada na apresentação do caso. Atribuímos ao próprio vírus da imunodeficiência humana a síndrome meníngea, a neurite óptica bilateral e a síndrome vestibulo-coclear, todas por provável mecanismo traduzido por vasculite. Por duas vezes realizamos TCC contrastada e, nas duas ocasiões, o laudo foi normal. A próxima etapa para comprovação diagnóstica poderia incluir arteriografia cerebral seguida de biópsia cerebral ou de leptomeninge, procedimentos não realizados.

Segundo Moskowitz et al.¹³, a biópsia cerebral constitui método valioso na avaliação de lesões do tipo expansivo em pacientes com SIDA. No estudo apresentado pelos mencionados autores, tal procedimento foi realizado em 7 enfermos, todos tendo lesões bem definidas na TCC. A biópsia cerebral não constitui procedimento inócua, pois o risco de séria morbidade oscila entre 0,5 e 2,0%. Todavia, com o advento da biópsia cerebral (por agulha) estereotáxica, a abordagem diagnóstica de lesões cerebrais focais tornou-se indubitavelmente mais segura. Por ser frequente a coexistência de múltiplos agentes infecciosos e neoplasias em diferentes áreas do encéfalo, em função da alta incidência de achados morfológicos atípicos e pela relativa ineficácia da abordagem terapêutica, o uso indiscriminado de biópsia cerebral em pessoas com SIDA deve ser desencorajado⁶.

No caso apresentado, a ausência de lesões no estudo radiográfico e a forte hipótese diagnóstica de vasculite encefálica justificaram a não realização de biópsia cerebral, pois o citado procedimento com pouca frequência demonstra vasculite^{3,11}. Segundo Cupps et al.³ e Moore & Cupps¹¹, deve-se dar preferência à biópsia de leptomeninge, pois esta estrutura encontra-se, invariavelmente, acometida no exame «postmortem» de pacientes com vasculite isolada do SNC. Infelizmente tal procedimento não é facilmente executado em nosso meio, face a pouca experiência com o método, o que inviabilizou sua realização.

A angeíte isolada do SNC é entidade clínico-patológica rara, caracterizada por vasculite restrita aos vasos do SNC na ausência do mesmo processo em nível sistêmico. Em geral, os vasos de pequeno calibre são lesados, acometimento caracterizado por processo inflamatório segmentar, necrose de pequenos vasos leptomeníngeos e de vasos parenquimatosos, circundados por arcos tissulares de isquemia ou hemorragia. O infiltrado inflamatório é composto de células mononucleares, células gigantes multinucleadas, células plasmáticas. Contudo, qualquer artéria ou veia do SNC pode estar envolvida^{3,11}.

Cefaléia, confusão mental, deterioração intelectual e alteração do nível de consciência sugerem doença difusa. A cefaléia pode ser difusa ou focal, usualmente de intensidade severa e pulsátil. Envolvimento cerebral focal ou medular e crises convulsivas podem, algumas vezes, representar as primeiras manifestações da doença. Vasculite das artérias retinianas e da coróide é descrita, sendo habituais os sintomas visuais. Distúrbios visuais de origem cortical podem ocorrer. Mal estar, febre, mialgias, artralgias e artrite, comuns nas vasculites sistêmicas, caracteristicamente estão ausentes nessa entidade. A VHS e o leucograma são geralmente normais. O LCR pode ser normal ou demonstrar discreta linfocitose, além de aumento na concentração de proteína ou, ainda, presença de hemácias (200 a 400/mm³). Nenhum estudo laboratorial pode, com certeza, afirmar ou excluir a doença em pauta, daí a necessidade de realização de biópsia de leptomeninge para confirmar o diagnóstico.

A angiografia cerebral, a exemplo dos exames laboratoriais, possui as mesmas limitações. Vários pacientes, cujo diagnóstico foi estabelecido «post-mortem», apre-

sentavam em vida angiogramas cerebrais normais, provavelmente pelo fato da vasculite ter acometido vasos de diminuto calibre, inviabilizando a detecção do seu envolvimento pelo estudo contrastado. Raciocínio similar é válido com referência à TCC^{3,11}. O tipo de acometimento vascular segmentar, visto na angiografia cerebral, é típico de vasculite isolada do SNC. Tal alteração é chamada de «aspecto em salsicha»¹¹. Esta afirmação é contestada por Levine et al.⁹. Estes autores citam que o mesmo achado pode ser visto em aterosclerose, êmbolos múltiplos, displasia fibromuscular e vasoespasmo após ruptura de aneurisma intracraniano, em especial quando limitado a vasos proximais de grande calibre.

Respaldados pelo exame clínico-neurológico e investigação complementar, incluindo TCC da paciente, não indicamos arteriografia cerebral por acreditarmos que a vasculite acometia vasos de diminuto calibre. Optamos, então, por prova terapêutica traduzida por pulsoterapia com corticosteroide, cujo resultado foi satisfatório. Desapareceram febre, rigidez de nuca, cefaléia, náuseas, vômitos, vertigem rotatória e nistagmo. Além disso, houve melhora sensível da hipoacusia bilateral, permanecendo leve prejuízo da audição à direita, e normalização da VHS. Infelizmente, como era esperado, houve permanência da amaurose bilateral.

A angeíte isolada do SNC é entidade de péssimo prognóstico, evoluindo para o óbito na maioria dos casos, a despeito da utilização de imunossuppressores³.

Foi descrito, no relato do caso apresentado, que a enferma fazia uso esporádico de cocaína intranasal. É do nosso conhecimento que a citada droga é capaz de produzir vasculite cerebral^{7,9}. Entretanto, para que tal complicação ocorra, é necessário que o consumo intranasal da droga seja de cerca de 500mg por período de duas semanas antecedendo a instalação do quadro neurológico⁷, fato não detectado com relação ao caso apresentado.

Concluimos, pois, que tivemos a oportunidade de diagnosticar e acompanhar a evolução do terceiro caso de vasculite isolada do SNC e segundo de acometimento do VIII nervo craniano, induzidos pelo HIV.

REFERÊNCIAS

1. Calabrese LH. The rheumatic manifestations of infection with the human immunodeficiency virus. *Semin Arthritis Rheum* 1989, 18:225-239.
2. Calabrese LH, Estes M, Yen-Lieberman B, Proffitt MR, Tubbs R, Fishleder AJ, Levin KH. Systemic vasculitis in association with human immunodeficiency virus infection. *Arthritis Rheum* 1989, 32:569-576.
3. Cupps TR, Moore PM, Fauci AS. Isolated angiitis of the central nervous system: prospective diagnostic and therapeutic experience. *Am J Med* 1983, 74:97-105.
4. Engstrom JW, Lowenstein DH, Bredesen DE. Cerebral infarctions and transient neurologic deficits associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989, 86:528-532.
5. Gherman CR, Ward RR, Bassis ML. Pneumocystis carinii otitis media and mastoiditis as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1988, 85:250-252.
6. Gray F, Gherardi R, Scaravilli F. The neuropathology of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS): a review. *Brain* 1988, 111:245-266.
7. Kaye BR, Fainstat M. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse. *JAMA* 1987, 258:2104-2106.
8. Kohan D, Rothstein SG, Cohen NL. Otolgic disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988, 97:636-640.
9. Levine SR, Welch KMA, Brust JCM. Cerebral vasculitis associated with cocaine abuse or subarachnoid hemorrhage? *JAMA* 1988, 259:1648-1649.
10. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of acquired immune deficiency syndrome (AIDS): experience at U.C.S.F. and review of the literature. *J Neurosurg* 1985, 62:475-486.
11. Moore PM, Cupps TR. Neurological complications of vasculitis. *Ann Neurol* 1983, 14:155-167.
12. Morris MS, Prasad S. Otolgic disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ear Nose Throat J* 1990, 69:451-453.
13. Moskowitz LB, Hensley GT, Chan JC, Conley FK, Post MJD, Gonzalez-Arias SM. Brain biopsies in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1984, 108:368-371.

14. Scaravilli F, Daniel SE, Harcourt-Webster N, Guilliff RJ. Chronic basal meningitis and vasculitis in acquired immunodeficiency syndrome: a possible role for human immunodeficiency virus. *Arch Pathol Lab Med* 1989, 113:192-195.
15. Schwartz ND, So YT, Hollander H, Allen S, Fye KH. Eosinophilic vasculitis leading to amaurosis fugax in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1986, 146:2059-2060.
16. Smith ME, Canalis RF. Otologic manifestations of AIDS: the otosyphilis connection. *Laryngoscope* 1989, 99:365-372.
17. Stern JC, Lin P-T, Lucente FE. Benign nasopharyngeal masses and human immunodeficiency virus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990, 116:206-208.
18. Timon CI, Walsh MA. Sudden sensorineural hearing loss as a presentation of HIV infection. *J Laryngol Otol* 1989, 103:1071-1072.
19. Yanker BA, Skolnik PR, Shoukimas GM, Gabuzda DH, Sobel RA, Ho DD. Cerebral granulomatous angiitis associated with isolation of human T lymphotropic virus type III from the central nervous system. *Ann Neurol* 1986, 20:362-366.